

LIPIDLER-II

Lipidlerin Ağızda ve Midedeki Sınırlı Sindirimi

- Lipidlerin sindirimi midede başlar. Midedeki sindirim dilin arkasındaki bezlerden salınan aside dayanıklı lipaz (lingual lipaz) tarafından katalize edilir.

Lipidlerin Ağızda ve Midedeki Sınırlı Sindirimi

- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri içeren TG'ler mideden salınan gastrik lipaz tarafından parçalanırlar.
- Yetişkinlerde kullanım oranı azdır.

Lipidlerin İnce barsakta Emülsifikasyonu

- Temel hidroliz yeri ince barsaklardır. Barsağın ilk bölümü olan düedonumda emülsifikasyon (safra tuzlarının deterjan etkisi, barsak hareketlerinin mekanik karıştırıcı etkisi ile) gerçekleşir.
- Safra ve pankreatik enzimlerin etkileri sonucu hidrolize uğrayan lipidler KC'de üretilen ve ince barsağa salınan safra tuzları ile birleşerek emilime hazır miçelleri oluşturur.
-

Lipidlerin İnce barsakta Emülsifikasyonu

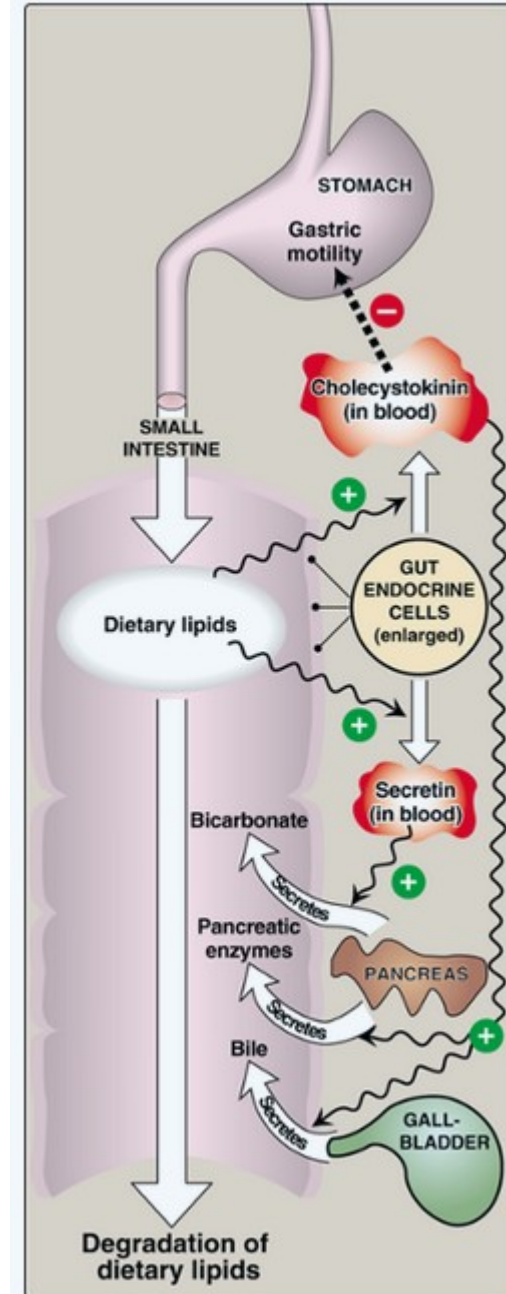
- Miçellere dönüşen TG moleküllerine bağlı yağ asitlerinin yapısında bulunan ve polar olmayan metil grupları içe gelir ve böylece partiküller küçülür ve kümeleşemezler.

Lipidlerin İnce Barsakta Pankreas Enzimleri Tarafından Enzimatik Yıkımı

- **Miçeller ince barsak hareketleri ile ilerler ve hormonal olarak kontrol edilen pankreatik lipaz enzimi ile triaçilgliserolleri yağ asitleri ve gliserole parçalanırlar.**

Lipidlerin İnce Barsakta Pankreas Enzimleri Tarafından Enzimatik Yıkımı

1. Lipid sindiriminin hormonal kontrolü



Lipidlerin İnce Barsakta Pankreas Enzimleri Tarafından Enzimatik Yıkımı

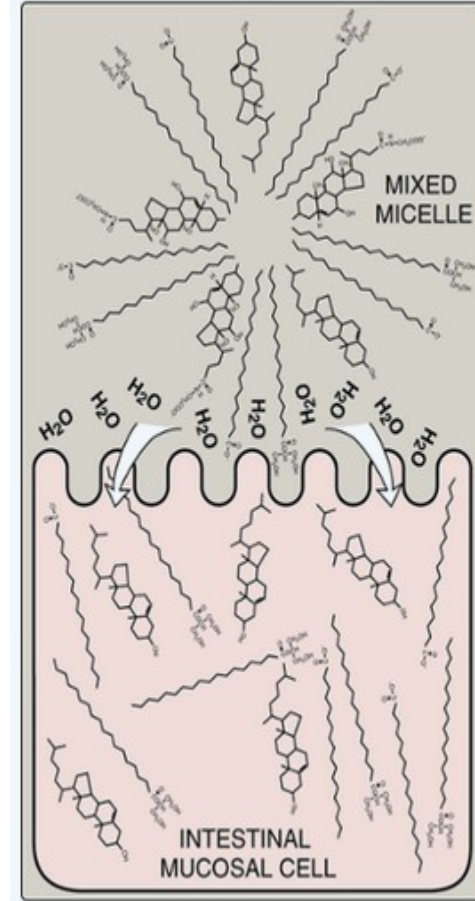
2. Triaçilgliserolün yıkımı:

3. Kolesterol esterlerinin yıkımı:

4. Fosfolipid yıkımı:

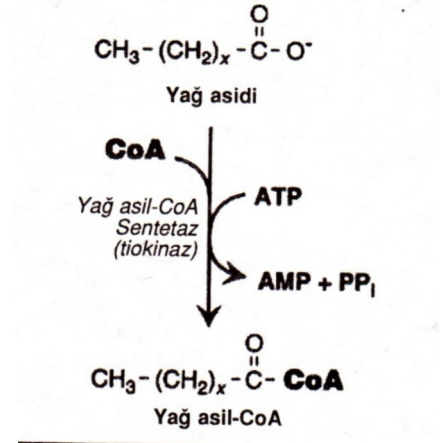
Lipidlerin Barsak Mukoza Hücreleri Tarafından Emilmesi

- Suda çözünemediği ve yapısı CHO'lara benzediği için TG'lerden ayrılan gliserol doğrudan portal kana geçerek KC'e taşınır.
- Orta ve kısa zincirli yağ asitleri kısmen suda çözünür olduklarından emilerek portal kana geçip albümine bağlanarak KC'e taşınırlar.
- Uzun zincirli yağ asitleri, serbest kolesterol, digliserit ve monogliseritler safra tuzları ile birlikte karışık miçelleri oluştururlar.
- Karışık miçeller barsak mukoza hücrelerinin fırçamsı kenar membranına doğru yaklaşırlar. Orada lipidler hareketsiz su tabakasına geçerler ve emilirler.



Triaçilgliserol ve Kolesterol esterlerinin Barsak Mukoza Hücreleri Tarafından Yeniden Sentezi

- Yağ asitleri yağ-açıl CoA sentetaz tarafından aktif forma dönüştürülür.



- Barsak mukoza hücrelerine absorbe edilen 2-monoasilgliseroller, yağ-açıl CoA türevleri kullanılarak açil-transferazlar tarafından triaçilgliserollere dönüştürülürler.

•

Barsak Mukoza Hücrelerinden Lipidlerin Salgılanması

- Şilomikronlar yoluyla taşınan TG'ler lenf sistemi ile ya depolanmak üzere yağ hücrelerine (adipositlere) ya da enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere kas hücrelerine taşınırlar.

Diyetle Alınan Lipidlerin Dokular Tarafından Kullanılması

- Şilomikronlardaki TG'ler, iskelet kasında, adipoz dokuda, kalpte, KC'de, AC'de ve böbreklerde lipoprotein lipaz enzimiyle gliserol ve yağ asitlerine yıkılır.
- **Serbest yağ asitlerinin akıbeti:** Doğrudan komşu kas veya yağ hücrelerine girebilir ya da hücreler tarafından alınıncaya kadar kanda albümine bağlı olarak dolaşırlar. Enerji gereksinimi yoksa adipositlerde depolanır, enerjiye gereksinim varsa kaslarda oksidasyon reaksiyonları ile enerji oluşturmak üzere yakıt olarak kullanılırlar.

Diyetle Alınan Lipidlerin Dokular Tarafından Kullanılması

2. Gliserolün akıbeti: Gliserol hemen hemen sadece KC tarafından gliserol-3-fosfat oluşturmak amacıyla kullanılır. Oluşan gliserol-3-fosfat dihidroksiaseton fosfata oksitlenerek glikolize ya da glikoneogeneze girebilir.

3. Geri kalan şilomikron bileşenlerinin akıbeti: Triaçilgliserolün çoğu uzaklaştırıldıktan sonra, şilomikron kalıntıları KC tarafından alınır ve hidroliz edilir.

- **Depolanma:** Yağların adipositlerde depolanması için, TG'ler kan damarı duvarında bulunan lipoprotein lipaz ile gliserol ve yağ asitlerine parçalanır.
- Bu bileşikler adiposit hücrelerine girer ve yağ damlacıkları halinde triaçilgliserol olarak depolanırlar.

Uzun süreli egzersiz yapıldığında KC ve kaslarda bulunan az miktardaki glikojen depoları kısa sürede tükenir. Kas hücreleri – myositler, enerji kaynağı olarak adipoz dokuda depolanmış yağları kullanırlar.

Önce dolaşıma epinefrin ve glukagon hormonları salınır. Adipositler üzerinde bulunan reseptörlere bağlanırlar.

Bu bağlanma sonrası adenilat siklaz ATP'ı cAMP'a çevirir.

cAMP protein kinaza bağlanarak bu enzimi aktive eder.

Aktif protein kinaz triaçilgliserol lipaza bağlanarak bu enzimi aktive eder.

Aktif triaçilgliserol lipaz enzimi trigliseritleri yağ asitlerine parçalar.

Yağ asitleri serum albümine bağlanarak dolaşıma oradan da gerektiğinde kas hücrelerine salınırlar.

Kas hücrelerinde oksidasyon reaksiyonları ile enerji üretirler.

Lipid Transportu ve Lipoproteinler

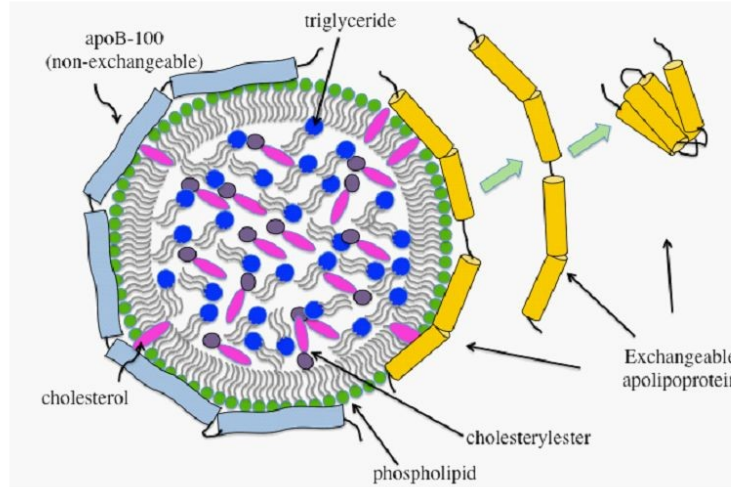
- Diyet ile alınan ve KC ile adipoz dokuda sentezlenen lipidler, kullanılmak ve depolanmak üzere dokular arasında taşınmaktadır.
- Suda çözünmedikleri için taşınmaları için lipoproteinlere ihtiyaç duyarlar.
- Lipid transport şekilleri:
 - Eksojen lipid transportu
 - Endojen lipid transportu
 - Ters kolesterol transportu

Lipid Transportu ve Lipoproteinler

- Eksojen Lipid Transportu
- Endojen Lipid Transportu
- Ters kolesterol transportu

Plazma Lipoproteinlerin Genel Yapısı

- Lipoproteinlerle taşınan başlıca lipidler, diyet veya de novo sentezle elde edilen triaçilgliserol, fosfolipidler ve kolesteroldür (serbest veya esterleşmiş).



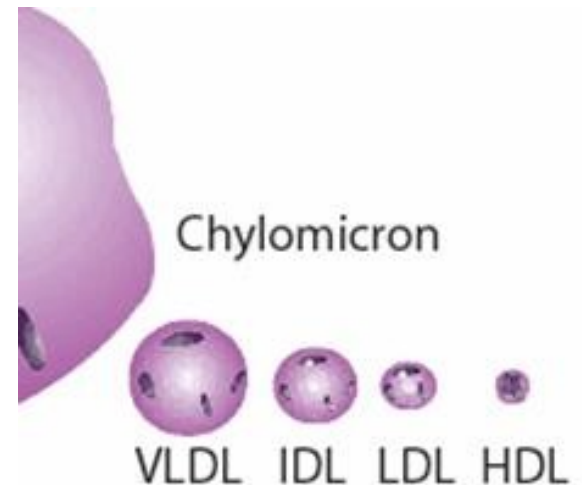
Plazma Lipoproteinlerin Genel Yapısı

- Lipoproteinlerin protein kısımlarına **APOLIPOPROTEİN** veya **APOPROTEİN** olarak adlandırılan farklı proteinler bulunur.
- Apoproteinler,
 - *Enzim kofaktörü olarak rol alırlar;*
 - *Lipid transfer proteini olarak rol alırlar;*
 - *Dokularda lipoproteinlerin reseptörleri ile etkileşim için ligandlar olarak rol alırlar;*

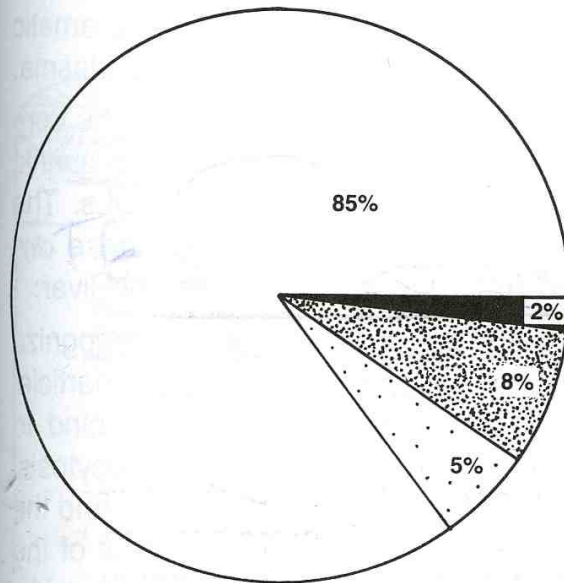
Apolipoproteinler

- ApoB-100 bilinen en uzun tek polipeptid zincirlerinden biridir. 4536 aa içerir.
- ApoB-48, ApoB-100'ün %48'idir ve ApoB-100 ile aynı mRNA'dan oluşur.

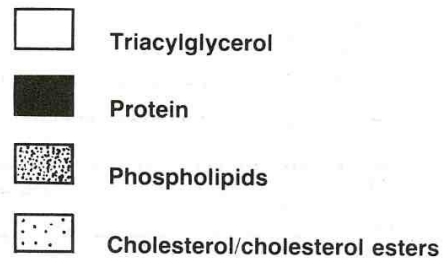
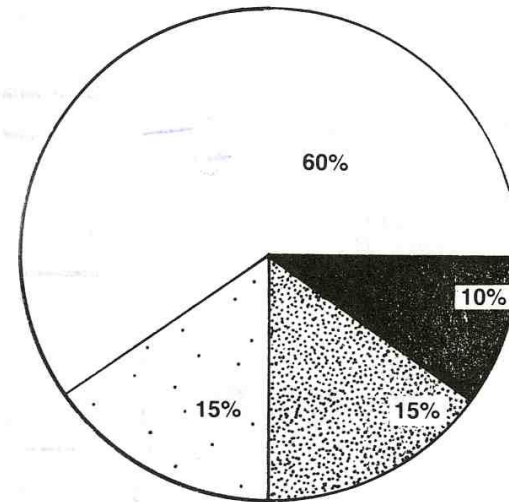
- Lipoproteinler ultrasentrifüj yöntemi ile lipit içeriklerine bağlı olarak değişen dansitelerine göre sınıflandırılırlar.
- Lipoproteinlerin lipit miktarı ne kadar fazla ise dansitesi o kadar düşüktür.
- 4 temel lipoprotein sınıfı vardır;
Şilomikron, VLDL, LDL, HDL



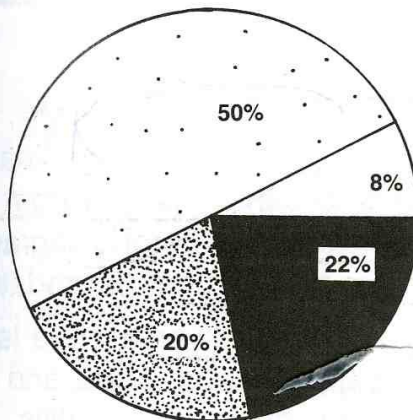
Chylomicron



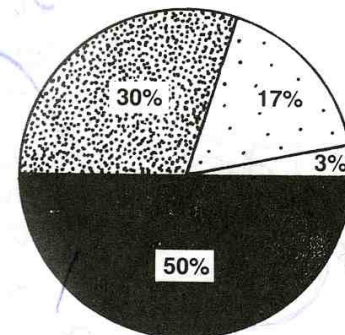
Very Low Density Lipoprotein (VLDL)



Low Density Lipoprotein (LDL)

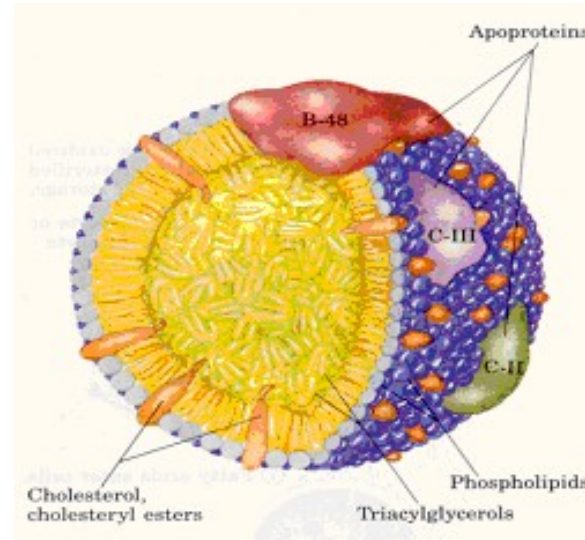


High Density Lipoprotein (HDL)



Şilomikronlar

- En büyük ve TG'den en zengin lipoproteinlerdir.
 - En yüksek şilomikron düzeyine, yağlı bir yemekten 3-6 saat sonra ulaşılmakta ve daha sonra azalma başlamaktadır. 12 saatlik açlık sonrası kanda şilomikrona rastlanmamaktadır.
 - Şilomikronlar barsaklarda diyetle alınan yağlardan üretilir ve nisbeten uzun ömürlüdür.
- Yarı ömürleri 1 saatten azdır



Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

- Yapı olarak şilomikronlara benzeyen VLDL, TG içeriğinin daha düşük, kolesterol, fosfolipid ve protein miktarının daha yüksek olması ile şilomikronlardan ayrılmaktadır.
- KC'de üretilen bir partikül olup, boyutları hipertrigliseridemi artar.
- Yapısal protein olarak apoB100 içerir. Dolaşımdaki VLDL apoE, CI, CII ve CIII de içerir. Yarı ömrü 2-4 saat kadardır.

Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

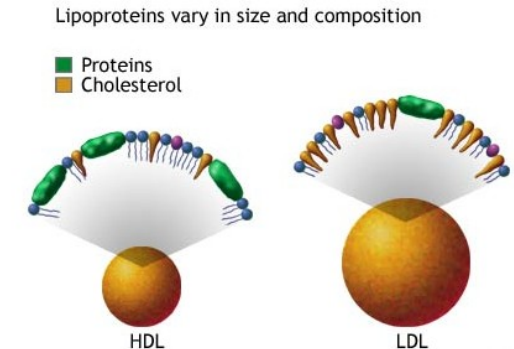
- VLDL'nin %50 veya daha fazlası lipolitik yolla IDL'ye çevrilir. Yapısal protein olarak apoB100 içerir.
- Lipoliz sırasında trigliseridlerin kaybına bağlı olarak, IDL kolesterol esterlerinden ve apoE'den zengindir.

Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

- Kolesterolde zengin, bir lipoproteindir.
- Protein içeriğinin yaklaşık %95'i apoB100'dür. LDL, plazmadaki kolesterolün yaklaşık %70'ini taşır (%17'sini HDL taşır).
- LDL, VLDL'den lipoliz ile türemektedir.
-

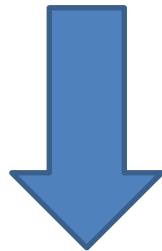
Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

- Çapları en küçük ve yoğunlukları en fazla olan lipoprotein partikülüdür.
- HDL en fazla protein (%50) ve en fazla fosfolipid (lipidlerin %25) içeren lipoproteindir.
- HDL'nin başlıca apolipoproteinleri; A-I (%65), A-II (%25) ve daha düşük miktarlarda apo-C ve apo-E'dir.
- HDL'nin temel fonksiyonu, kolesterolü periferik hücrelerden KC'e taşımaktır.



HDL Önemli İşlevler Gerçekleştirir:

- Ekstrahepatik dokulardan özellikle damar duvarından kolesterolü uzaklaştırır ve esterleştirir.
- Kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonu ile transfer ederler.
- Kolesterol esterlerini ters kolesterol transportu yoluyla ya atılmak üzere KC'ye ya da kolesterol gereksinim duyan diğer hücrelere taşırlar.
- Steroid hormon üreten bezlere (adrenal, over, testis) kolesterol taşır.



Anti-aterojenik lipoprotein

Yağ Asidi Sentezi (Lipogenez)

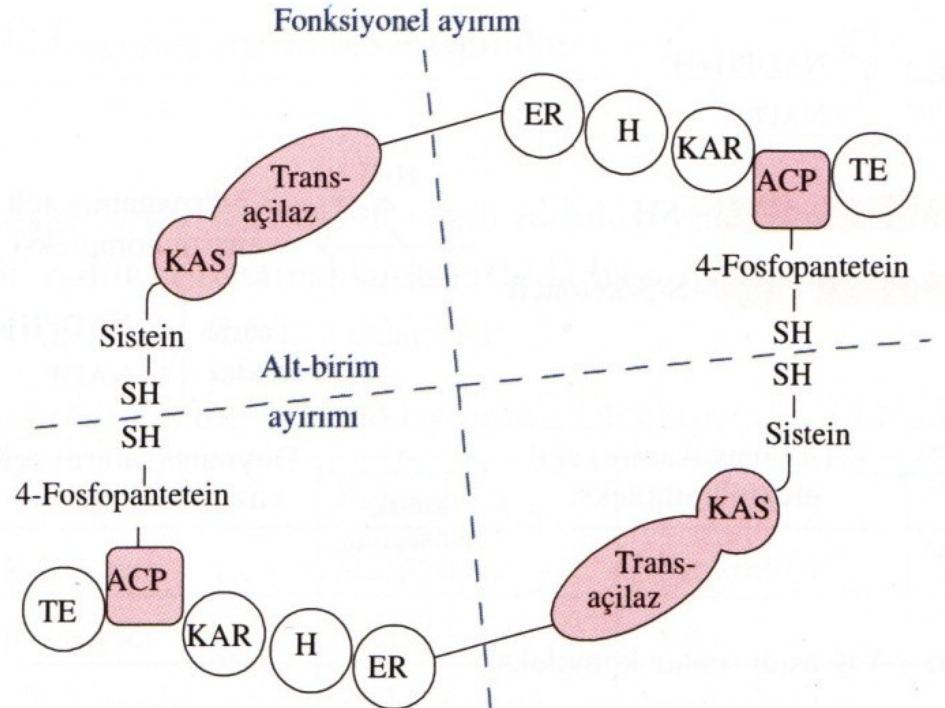
- Yağ asidi sentezi; sitoplazmada yağ asidi sentaz enzim sistemi olarak adlandırılan ve 7 enzimden oluşan bir enzim kompleksi ile gerçekleşir.
- Sentez; karaciğer, böbrek, beyin, meme bezi ve yağ dokusu dahil, birçok dokuların çözünebilen fraksiyonunda gerçekleşir.
- Kofaktörler, NADPH, ATP, Mn^{+2} ve HCO_3^- (CO_2 kaynağı) dır.
- Sitozolda gerçekleşen yağ asidi sentaz enzim sisteminin katalizlediği tepkimede ilk önce asetil-CoA'dan malonil-CoA moleküllerinin üretilmesi gerekir.
- Asetil-CoA ve malonil-CoA tüketilerek son ürün palmitat elde edilmektedir.

Yağ Asidi Sentezi (Lipogenez)

- Yağ asidi sentezinin gerçekleşmesi için öncelikle asetil CoA'ların sitoplazmaya taşınması gerekir.
- Asetil CoA mitokondri zarını geçemediği için asetil CoA, özel bir mekik sistemi aracılığı ile sitozole aktarılır.

Yağ Asidi Sentaz Kompleksi

1. Asetil transačilaz
2. Malonil transačilaz
3. β -Ketoačil sentaz (KAS) (kondanse edici enzim)
4. Enoil redüktaz (ER)
5. Hidrataz (H)
6. Ketoačil redüktaz (KAR)
7. Tiyoesteraz



De Novo Yağ Asidi Sentezi

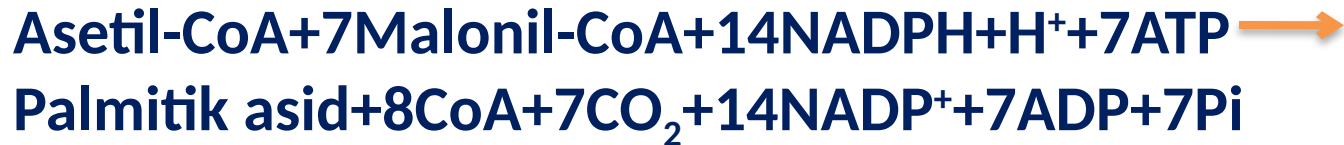
Sülfidril gruplarına açıl gruplarının bağlanması:
İki sülfidril grubuna açıl grupları iki enzimatik
basamakla bağlanır.

1. Reaksiyonda: Periferik SH-grubuna açiltransferaz'ın katalizi ile asetil-CoA bağlanır.
2. Reaksiyonda: Santral SH-grubuna malonil transaçilaz katalizi ile malonil-CoA bağlanır.

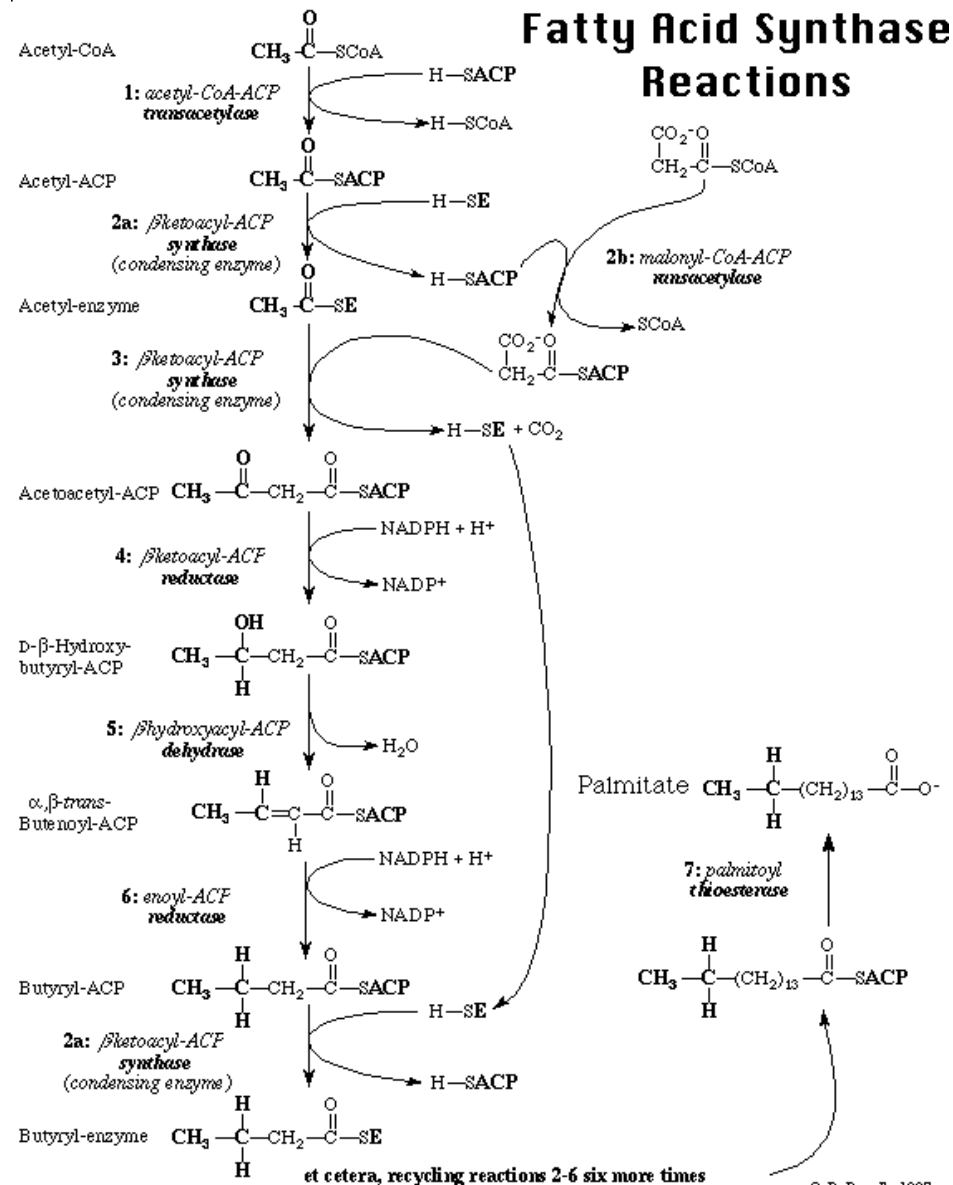
De Novo Yağ Asidi Sentezi

Zincir Uzaması

- Yağ asidi sentezinin ikinci safhası **kondensasyon, ketoredüksiyon, dehidratasyon ve saturasyon** basamaklarından oluşmaktadır.
- Reaksiyonda $\text{NADPH} + \text{H}^+$ elektron vericisi olarak rol oynar.
- 7 Malonil-CoA'nın ve 1 asetil-CoA'nın reaksiyona girerek yağ asidi sentetaz sisteminin 4 basamağının 7 defa tekrarı sonucu 16 C'lu palmitil-S-ACP sentezlenir.



Yağ Asidi Biyosentezi



De Novo Yağ Asidi Sentezi

- İnsanlarda yağ asidi sentetaz sisteminin son ürünü palmitik asiddir.
- Palmitik asid uzun zincirli yağ asidlerinin öncül molekülüdür.
- Endoplazmik retikulum ve mitokondride bulunan yağ asidi zincir uzatma sistemi palmitik aside 2'şer C ilave ederek daha uzun zincirli yağ asidleri oluşturulabilirler.

Yağ Asidi Biyosentezinin Düzenlenmesi

1. *Allosterik modifikasyon*
2. *Kovalent modifikasyon*
3. *Beslenme*

Yağ Asidi Biyosentezinin Özeti

Metabolik yolun;	Lipogenez
En aktif olduğu yerler	Karaciğer, böbrek, beyin, barsak, meme bezi ve adipoz doku
Hücredeki lokalizasyonu	Sitoplazma
Anahtar enzim	Asetil-CoA karboksilaz
Anahtar enzim aktivatörleri	Sitrat, insülin , karbonhidratlı beslenme
Anahtar enzim inhibitörleri	Yağ asidi, trigliserid, epinefrin ve glukagon
Gerekli kofaktörler	NADPH, ATP, Mg^{+2} , Mn^{+2} , HCO_3
Öncül molekül	Asetil CoA (eklenen ise malonil-CoA)
Son ürün	Palmitat
Tek yönlü reaksiyon	-
FADH, NADPH, ATP üretilen noktalar	-
FADH ₂ , NADPH, ATP tüketilen noktalar	NADPH: Ketoaçıl redüktaz ve enoil redüktaz ATP: Malonil CoA oluşurken

Trigliserid Biyosentezi

- Gliserolün yağ asidleri ile yaptığı esterler olan açilgliseroller, gliseridler olarak adlandırılır.
- Gliseridlerin mono-di-trigliserid olmak üzere 3 genel tipi vardır.
- Normal koşullarda trigliseridin >%90'ı emilmektedir.

Trigliserid Biyosentezi

- TG biyosentezi için; gliserol 3-fosfat ve yağ açıl CoA gereklidir.

- Kas ve yağ dokusunda gliserol-3-P dehidrogenaz aracılığı ile dihidroksiaseton fosfattan
- KC, böbrek ve diğer dokularda gliserol kinaz aracılığı ile gliserolden sağlanır.

Yağ asidleri, Açıl CoA sentetaz tarafından ATP ve CoA kullanılarak Açıl-CoA molekülüne aktive olur.

Açıl CoA ile aktif gliserol ester bağları oluşturarak TG sentezlenir.

TG biyosentezi hormonlar tarafından düzenlenir.

- **Lipogenez ve lipoliz aynı anda meydana gelir ve olay bir denge durumunda bulunur.**
- **İnsülin CHO'ların TG'lere dönüşmesini hızlandırır.**
- **Biyosentezi; katekolaminler, glukagon, TSH, büyüme hormonu ve vazopressin inhibe eder.**

Kolesterol Metabolizması

- Kolesterol amfipatik bir lipiddir.
- Kolesterol esterleri kolesterolün çoğu dokudaki depo halidir.
- Vücut kolesterolünün yarısı (~500 mg/gün) sentez yoluyla asetil CoA'dan meydana gelir. Geri kalanı diyetle sağlanır.
- Kolesterol sentezi başlıca KC'de gerçekleşir.
- KC, barsak, deri, adrenal korteks, overler, testisler ve plasenta vücudun kolesterol havuzuna en büyük katkıyı sağlayan organlardır.

Kolesterol Metabolizması

- Plazmadaki kolesterolün $>2/3$ 'ü kolesterol linoleat ile kolesterol oleat esteri şeklindedir.
- Esterleşme yapıyı daha hidrofobik yapar.
- Bu nedenle kolesterol, ya bir lipoprotein molekülünün bileşeni olarak proteinlerle beraber veya safra tuzları tarafından çözünmüş halde taşınmalıdır.

Kolesterol Biyosentezi

- KC, vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde en önemli role sahiptir.
- Kolesterol havuzunu; diyetle alınan kolesterol, ekstrahepatik dokulardan HDL aracılığı ile KC'e taşınan kolesterol ve KC'de de novo sentezi sonucu oluşan kolesterol oluşturur.
- Kolesterol biyosentezi 6 aşamada meydana gelir:
 1. Asetil CoA'nın HMG KoA'ya (*3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA*) çevrilmesi
 2. HMG KoA' dan 6 C'lu bir bileşik olan mevalonat sentezi
 3. Mevalonattan CO₂ çıkışı ile izoprenoid birimlerin oluşumu
 4. 6 izoprenoid birimin squaleni oluşturmak üzere kondansasyonu
 5. Squalenin siklik hale geçerek temel steroid olan lanosterolü oluşturması
 6. Lanosterolün 3 metil grubunun yitirilmesi dahil daha ileri birçok basamaktan geçmesiyle kolesterolün oluşması



Kolesterol biyosentezi,

Kolesterol Biyosentezi

- Kolesteroldeki bütün C'lar, asetattan sağlanır. İndirgeyici ekivalanlar NADPH'tan sağlanır.
- Metabolik yol, asetil CoA'nın yüksek enerjili tiyoester bağı ile ATP'nin terminal fosfat bağının hidrolizi tarafından sürdürülür.

Kolesterol Biyosentezinin Kontrolü

- Kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı ve regülasyon noktası HMG-CoA redüktaz'ın (*3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz*) katalizlediği reaksiyondur.
- Anahtar enzim olan HMG-CoA redüktaz aktivitesi;
 - Kolesterol tarafından feedback mekanizması ile kontrol edilir.
 - Açlıkta düşer.
 - CHO içeriği zengin diyetle artar

Kolesterol Biyosentezi-ÖZET

Metabolik yolun;	Kolesterol Sentezi
En aktif olduğu yerler	Karaciğer (%50), deri (%30)İB distal kısmı (%15), adrenal korteks, gonadlar, sinir dokusu ve aorta
Hücredeki lokalizasyonu	Sitoplazma, endoplazmik retikulum
Anahtar enzim	HMG-CoA redüktaz (ER'da)
Anahtar enzim aktivatörleri	T ₃ , T ₄ insülin , karbonhidratlı beslenme
Anahtar enzim inhibitörleri	Kolesterol, açlık, glukagon, glukokortikoidler ve ilaçlar (statinler)
Gerekli kofaktörler	NADPH+H, ATP, Mg ⁺² , Mn ⁺²
Öncül molekül	Asetil CoA
Son ürün	Kolesterol
FADH ₂ , NADPH, ATP tüketilen noktalar	NADPH: birçok basamak ATP: kinazların katalizlediği basamaklarında

Kolesterolün Taşınması

- Diyetle alınan ve barsakta sentezlenen kolesterol şilomikronlar ve VLDL içine alınarak lenf yolu ile kan dolaşımına oradan karaciğere taşınır.
- Plazmada iken %70-80 oranında esterleşmiştir.
- Karaciğere ulaşınca ester formu kolesterol ester hidrolaz ile hidrolize uğratılarak serbest kolesterol halinde hücreye alınır.

Kolesterolün Taşınması

- Diyetle alınan kolesterol esterleri barsakta serbest kolesterole dönüşür. Bu kolesterol ve enterohepatik dolaşım ile gelen kolesterol, barsak mukoza hücrelerine alınır. Serbest kolesterolün çoğu burada kolesterol esterine çevrildikten sonra şilomikronların yapısına katılır. Şilomikronlar lenf yolu ile dolaşıma ulaşır.
- Kolesterol KC ile ekstrahepatik dokular arasında iki yol izler;
 1. Safra ile enterohepatik dolaşım
 2. İntrasellüler lipoprotein sentez ve hidrolizine katılma

Kolesterolün Yıkımı

- Kolesterol halka yapısı insanlarda CO_2 ve H_2O 'ya yıkılamaz. Bütün sterol halkası olarak vücuttan uzaklaştırılışı:
 - Sentezlenen ve diyetle alınan kolesterolün yaklaşık yarısı safra tuzlarına dönüştürüldükten sonra feçesle atılır.
 - Barsaktaki kolesterolün bir kısmı atılmadan barsaktaki bakterilerce değiştirilir ve kolesterolün indirgenmiş türevleri olan **koprostanol** ve **kolestanol** oluşur.
 - Bir kısmı enterohepatik dolaşımla KC'e tekrar geri döner.

Kolesterol Metabolizması Bozuklukları

Hiperkolesterolemi

- *Ailesel Hiperkolesterolemi*
- Poligenik hiperkolesterolemi
- Sekonder nedenlere bağlı hiperkolesterolemi

Hipokolesterolemi